

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Helmut Selbach

---

ÜBER VERÄNDERUNGEN DES WEISSEN BLUTBILDES UNTER DER  
DAUERBEHANDLUNG MIT DEM PHENOTHIAZINDERIVAT PERAZIN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Viktor Büber

aus Straßburg

1960



Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und  
Poliklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med. Helmut S e l b a c h

---

Über Veränderungen des weißen Blutbildes unter der  
Dauerbehandlung mit dem Phenothiazinderivat  
Perazin

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an der  
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Viktor Büber  
aus Straßburg

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr.med. Hanns H i p p i u s

Korreferent: Professor Dr.med. Hans H e r k e n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6.März 1968

# Meinen Brüdern

## I. Einleitung

- I. Allgemeine Betrachtungen von dem Leben und der menschlichen Existenz
- II. Besondere Betrachtungen von der menschlichen Natur
- III. Betrachtungen von der menschlichen Gesellschaft

## II. Die menschliche Natur

- I. Die menschliche Natur im Allgemeinen
- II. Die menschliche Natur im Besonderen
- III. Die menschliche Natur in der Gesellschaft
- IV. Die menschliche Natur in der Natur

Meinen Brüdern  
in Rußland  
gewidmet

## III. Die menschliche Gesellschaft

- I. Die menschliche Gesellschaft im Allgemeinen
- II. Die menschliche Gesellschaft im Besonderen
- III. Die menschliche Gesellschaft in der Natur
- IV. Die menschliche Gesellschaft in der Gesellschaft

## IV. Die menschliche Natur



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## INHALTSVERZEICHNIS

### A Einleitung

- I. Allgemeine Gesichtspunkte der Kurz- und Dauertherapie der endogenen Psychosen mit Psychopharmaka
- II. Somatische Wirkungen der Psychopharmaka
- III. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

### B Eigene Untersuchungen

- I. Methodik der medikamentösen Dauertherapie bei schizophrenen Patienten
- II. Krankengut
- III. Methodik der statistischen Auswertung der Blutbilder
- IV. Ergebnisse
- V. Beschreibung der Ergebnisse

### C Diskussion

- I. Zum somatopsychischen Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka
- II. Zur zentralen Regulation des weißen Blutbildes
- III. Vergleich der Veränderungen des weißen Blutbildes nach langfristiger Therapie mit Perazin mit den Veränderungen, die bei kurzfristiger Therapie mit Psychopharmaka auftreten
- IV. Stellungnahme zum eigenen Ergebnis

### D Zusammenfassung



## A Einleitung

### I. Allgemeine Gesichtspunkte über Kurz- und Dauertherapie der endogenen Psychosen mit Psychopharmaka

Die Einführung des Chlorpromazins in die psychiatrische Therapie durch DELAY und DENIKER (22) im Jahre 1952 war eine entscheidende Bereicherung und bedeutete gleichzeitig einen Wandel der bis dahin bekannten Behandlungsmethoden in der Psychiatrie. Die Therapie der endogenen Psychosen war vor diesem Zeitpunkt entweder passiv (Asylierung, Isolierung, Schlafmittel- und Alkaloidapplikation) oder aber aktiv in einer gewaltsam erscheinenden und daher abschreckenden Form (Elektrokrampf-, Cardiazol- und Insulinschockbehandlung).

Mit der Anwendung der Psychopharmaka in Form von Tabletten oder Injektionslösungen erreichte man die Angleichung an internistische Behandlungsmethoden, wobei die psychiatrisch-therapeutischen Ergebnisse zufriedenstellend waren.

Eine Entlassung aus der stationären psychiatrischen Behandlung muß in der Ära der Psychopharmaka nicht mehr gleichbedeutend mit dem Abbruch der aktiven Therapie sein, wie es bei der Behandlung der endogenen Psychosen mit der Krampf- und Komatherapie der Fall war. Es ist nun möglich, an eine intensive, oft kurzfristige stationäre Behandlung eine ambulante Dauertherapie mit Psychopharmaka anzuschließen, wie es bei verschiedenen somatischen Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, gastro-intestinale Erkrankungen, Hämoblastosen) üblich ist.

Es ist aus verschiedenen Gründen zu empfehlen, die Behandlung einer endogenen Psychose mit Psychopharmaka in einer Klinik zu beginnen. Da initial zur Erlangung eines ausreichenden therapeutischen Effekts im akuten Schub der Psychose oft hohe Dosen apoliziert werden (35), ist mit dem Auftreten von unerwünschten somatischen Wirkungen zu rechnen. Diese können er-

fahrungsgemäß für den Patienten bedrohlich sein und erfordern deshalb eine klinische Überwachung (72).

Auch der Wechsel von einem Psychopharmakon zum andern kann unter Umständen somatische Reaktionen auslösen. Deshalb ist auch in einem solchen Fall eine passagere klinische Behandlung indiziert.

Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die Langstreckenprognose der endogenen Psychosen günstiger ist, wenn sich die Behandlung mit Psychopharmaka nicht nur auf den "akuten Schub" beschränkt, sondern im Anschluß an die klinische Behandlung eine Dauertherapie durchgeführt wird. Als Kriterien für den günstigeren Verlauf können die Verminderung der Rezidivhäufigkeit und das zeitliche Hinausschieben eines zu erwartenden Defektzustands angesehen werden (53).

Eine konsequente Dauertherapie hat außerdem noch andere Vorteile:

Der Kontakt zwischen Arzt und Patient wird gefördert. Die Überwachung des psychischen Gesundheitszustands des Patienten ist für den Arzt leichter. Gelegentlich gelingt es, ein Rezidiv ambulant "aufzufangen". Die soziale Wiedereingliederung nach einem Aufenthalt in einer Nervenklinik wird erleichtert.

Man kann aus den bisherigen Erfahrungen schon ableiten, daß bei chronischen schizophrenen Psychosen (insbesondere bei Schubhäufungen und bei Residualzuständen der Schizophrenie), bei chronischen Depressionen, die sich nach Absetzen der Medikation manifestieren und bei chronisch-rezidivierenden Depressionen die Durchführung einer Dauerbehandlung mit Psychopharmaka indiziert ist. Die therapeutischen Effekte werden in vollem Umfang wohl erst nach einigen Jahren beurteilt werden können. Es ist aber jetzt schon anzunehmen, daß "durch den Übergang der Psychosentherapie auf ambulante Behandlungsmethoden ... die Klinikaufnahme psychotisch Erkrank-

ter in vielen Fällen verschoben oder erspart werden" kann, die Dauerbehandlung mit Psychopharmaka also eine "Präventivbehandlung rezidivierender Psychosen" darstellt (38).

Allerdings ist die Durchführung einer ambulanten Dauerbehandlung mit Psychopharmaka nicht risikolos. Vor allem sind es die somatischen Wirkungen dieser Medikamente, die den Therapeuten vor ernste Probleme stellen können.

## II. Somatische Wirkungen der Psychopharmaka

Schon bei kurzfristiger Therapie mit Psychopharmaka kann eine Vielzahl von somatischen Wirkungen auftreten. Außer im neurologisch-psychiatrischen Bereich sind nach vielen Beobachtungen Veränderungen im kardiovaskulären, gastro-intestinalen, urogenitalen und im Stützsystem zu finden (Literatur bei HÄFNER - 35). Ob es sich bei diesen Effekten um Nebenwirkungen oder um gleichwertige, lediglich an anderen Organsystemen angreifende Wirkungskorrelate handelt, hat zu vielen Diskussionen Anlaß gegeben (72):

ENGELMEIER (24), ist der Ansicht, daß enzephalotrope Substanzen stets die Wirkung einer Noxe haben, die unspezifische organismische Reaktionen hervorruft. Danach ist der Effekt eines Pharmakons nur relativ zur Indikation als Haupt- oder Nebenwirkung zu definieren.

JANZ (59) versteht unter Begleitwirkungen Effekte, die regelmäßig oder zumindest mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten seien und sich nicht unbedingt störend auswirken. Nebenwirkungen dagegen seien Effekte, die nicht regelmäßig zu erwarten seien und die den Zustand des Patienten sowie den Verlauf der Behandlung beeinträchtigen.

MAIER (74) unterscheidet "psychische Wirkungen" von "erwünschten Nebenwirkungen" und "unerwünschten Nebenwirkungen" der Psychopharmaka.

HÄFNER (35) bezeichnet als "Komplikationen im engeren Sinne" jene Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen, die im Zusammenhang mit der Therapie auftreten und zu einer Gefährdung des Patienten oder zu einer ernstlichen Beeinträchtigung seines Befindens über den üblichen pharmakodynamischen Effekt des Mittels hinausführen".

Von HIPPIUS, KANIG und SELBACH werden die Begriffe "Begleitwirkungen", "Nebenwirkungen" und "Komplikationen" wie folgt definiert (52):

1. Begleitwirkungen sind Phänomene, die weder dem Kranken noch dem Arzt auffallen, die aber durch spezielle Untersuchungsmethoden erfaßt werden können (Beispiele: passagere Veränderungen der alkalischen Serumphosphatase, extrapyramidale Feinmotorik).
2. Nebenwirkungen sind Phänomene, die dem Patienten oder dem Arzt auffallen, die den Kranken mehr oder weniger stören, die jedoch im allgemeinen ungefährlich sind (Beispiele: Mundtrockenheit, paroxysmale Bewegungsstörungen).
3. Komplikationen sind Phänomene, die echten Krankheitscharakter haben, unter denen der Patient leidet, bei denen die Gefahr einer bleibenden Schädigung besteht und die unter Umständen zum Exitus letalis führen können (Beispiele: Agranulozytose, persistierende Parkinson-Syndrome)."

So interessant und für die Verständigung oftmals notwendig diese feinen Unterscheidungen der somatischen Wirkungen der Psychopharmaka für die Theorie auch sind: vom praktischen Standpunkt wird für die Beurteilung eines Psychopharmakons vor allem entscheidend sein, ob es in seinen somatischen Wirkungen eventuell zu einer gesundheitlichen Schädigung des Patienten führen kann.

Da die Skala der unerwünschten somatischen Wirkungen der Psychopharmaka bereits bei kurzfristiger Anwendung sehr lang ist, ist eine ärztliche Überwachung bei der Durchführung einer Dauertherapie unbedingt erforderlich. Dabei muß sich die Aufmerksamkeit bei der Überwachung der Dauertherapie vor allem auf die Erscheinungen lenken, die bereits bei kurzfristiger Therapie eine Gefahr für den Patienten darstellen können. Wie bereits oben zitiert, stellt hierunter die Agranulozytose eine der ernstesten Komplikationen dar, die man bei der Applikation der Psychopharmaka beobachtet hat.

Die Agranulozytose wurde zuerst von SCHULTZ (83) und von FRIEDEMANN (29;30) beschrieben. Frauen im mittleren Lebensalter werden doppelt häufiger als Männer betroffen. An klinischen Symptomen treten auf: Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, nach einigen Tagen Übergang in Angina "agranulozytotoica" mit peripherem Granulozytensturz, fakultativem Ikterus, leichter Schwellung der Milz, Schwellung der regionalen Lymphknoten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist deutlich beschleunigt. Charakteristisch ist der Knochenmarksbefund: als Zeichen einer Reifungsstörung der Granulozyten findet sich ein "Promyelozytenmark" bei einer verminderten Gesamtzellzahl (4;82).

Man kennt zwei Formen der Agranulozytose, die ohne Auslösung durch exogene Noxe auftreten. Die zyklische Agranulozytose, die in vierzehntägigen Abständen regelmäßig wiederkehrt und mit typischen Temperaturerhöhungen und Schleimhautulcerationen einhergeht, wird überwiegend beim weiblichen Geschlecht gefunden. Es kommt dabei jedoch nicht zum Verschwinden der Granulozyten, sondern lediglich zum Auftreten von extremen Granulozytopenien (82).

KOSTMANN beschrieb die Agranulozytosis infantilis hereditaria, die jedoch äußerst selten und lediglich im frühen Kindesalter auftritt (KOSTMANN-Syndrom; 71).

Wichtiger dagegen ist die Kenntnis der Agranulozytose, die unter einer Medikamenteneinwirkung eintritt. Man unterscheidet dabei eine allergische von einer toxischen Form.

Mehrere Autoren versuchten, mit serologischen Reaktionen den allergischen Mechanismus der medikamentös bedingten Agranulozytose nachzuweisen (19;20;37;87;89;90).

Die allergische Agranulozytose (Morbus SCHULTZ) tritt nach STICH weniger in Abhängigkeit von dem jeweils induzierenden Arzneimittel als vielmehr aufgrund der besonderen individuellen Reaktionslage und Disposition des Patienten auf. Es besteht seiner Ansicht nach keine Dosisabhängigkeit. Die toxische Agranulozytose dagegen ist reproduzierbar, da der Wirkungsmechanismus von der effektiven Arzneimitteldosis bestimmt wird (88).

In der Klinik ist die toxische von der allergischen Agranulozytose nicht immer sicher zu unterscheiden (77). Die Phenothiazinagranulozytose ist als "multifaktorielles Geschehen" zu verstehen, wobei "allergische Mechanismen" mit einer "endogenen Bereitschaft" und einer "myelotoxischen Komponente" für den Wirkungsmechanismus verantwortlich sind. Für die typische Phenothiazinagranulozytose sind verschiedene Merkmale charakteristisch: Die Disposition betrifft wohl ausschließlich das weibliche Geschlecht im mittleren und höheren Lebensalter. Die Manifestation der Krankheit ist auf einen bestimmten Zeitraum (6.-10. Woche nach Behandlungsbeginn) befristet. Eine Dosisabhängigkeit besteht nicht. Die Verminderung im peripheren Blut betrifft fast ausschließlich die Leukozyten. Gelegentlich treten allergische Symptome an anderen Organen mit auf (41;49).

In seltenen Fällen kann die Phenothiazinagranulozytose von dieser typischen Symptomatik und Verlaufsform abweichen. Sie ähnelt dann dem klinischen Bild und den hämatologischen Befunden nach einer Pancytopenie und soll in einem solchen Fall durch toxische Mechanismen hervorgerufen werden (40).

### III. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Bei kurzfristiger stationärer Behandlung der endogenen Psychosen mit Phenothiazinen kann es zu Blutbildveränderungen kommen. Diese Veränderungen können einerseits relativ harmlos sein, wie z.B. die passagere Eosinophilie bei der Therapie mit Chlorpromazin, mit Imipramin oder mit Perazin (2;11;13;45;46;50;61). Andererseits sind jedoch auch Veränderungen des weißen Blutbildes beobachtet worden, die nicht immer als harmlos zu betrachten sind. So können sich z.B. aus Leukopenien in seltenen Fällen Agranulozytosen manifestieren (1;7;14-16;25;27;34;35;40;42;47;49-52;58;70;78;83). Die Möglichkeit solcher Entwicklungen machte es aus Gründen der klinischen Überwachung erforderlich, daß beim Übergang von der kurzfristigen zur langfristigen Therapie mit Psychopharmaka das weiße Blutbild systematisch kontrolliert wurde. Solche Untersuchungen wurden deshalb auch vom Beginn der Umstellung der Behandlung der endogenen Psychosen von der kurzfristigen Therapie mit Psychopharmaka zur Dauertherapie im Jahre 1957 an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin regelmäßig durchgeführt. Nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als drei Jahren konnte bereits festgestellt werden, daß bei keinem der unter der Dauertherapie stehenden Patienten eine Agranulozytose auftrat. Man kann daher aus den Erfahrungen, die einmal bei kurzfristiger Therapie und zum andern bei der Dauerbehandlung mit Psychopharmaka gewonnen wurden, folgenden Schluß ziehen: Blutbildkontrollen, die zum Erfassen eventuell auftretender Agranulozytosen dienen sollen, sind nur während der ersten zehn Behandlungswochen notwendig. Jenseits dieses Zeitpunktes sind nach den bisher vorliegenden Ergebnissen keine Agranulozytosen mehr zu befürchten (53).

Es blieb jedoch die Frage offen, ob unter der Dauertherapie mit Perazin eventuell weniger eindrucksvolle, aber für die Weiterführung der Behandlung zu berücksichtigende Veränderungen im weißen Blutbild auftreten.

Anhand der während der Dauertherapie mit Perazin angefertigten weißen Blutbilder sollte deshalb durch eine statistische Auswertung geprüft werden, ob solche Veränderungen vorliegen.

## B Eigene Untersuchungen

### I. Methodik der medikamentösen Dauertherapie bei schizophrenen Patienten

Seit 1957 werden an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin 255 schizophrene Patienten beiderlei Geschlechts ambulant langfristig mit Perazin behandelt und katamnestisch betreut. Es handelt sich dabei um Kranke, die aus der klinischen Behandlung mit einer Erhaltungsdosis entlassen worden waren, nachdem die stationäre Behandlung mit Perazin eine Besserung des Gesundheitszustands in psychiatrischer Hinsicht ergeben hatte. Dabei wurde eine Zusammenarbeit mit dem Hausarzt angestrebt, der bei der Entlassung seines Patienten aus der Klinik genau über die Methodik und die Kriterien der Dauerbehandlung informiert wurde (38). Nach der Entlassung wurden die Patienten zunächst in zweiwöchigen Abständen zur ambulanten Vorstellung in die Klinik einbestellt. Die Intervalle zwischen den einzelnen Vorstellungen verlängerten sich im Laufe der Zeit auf drei Monate. Eine zeitliche Befristung der Dauertherapie war nicht vorgesehen. Bei der ambulanten katamnestischen Betreuung wurden psychiatrische Exploration vorgenommen, um die Stabilität des psychischen Befundes und damit die therapeutische Wirksamkeit der Medikamente beurteilen zu können. Vom psychischen Befund wurde abhängig gemacht, ob die Erhaltungsdosis beibehalten werden konnte oder aber verändert werden mußte. Gleichzeitig wurde bei diesen Untersuchungen darauf geachtet, ob somatische Nebenwirkungen auftraten. Dazu gehörte u.a. auch die Beurteilung des weißen Blutbildes.

### II. Krankengut

Es wurden in dieser Arbeit insgesamt 1056 weiße Blutbilder ausgewertet. Die Blutbilder stammen von 56 schizophrenen männlichen Patienten, die wenigstens sechs Monate und längstens drei Jahre unter ambulanter Dauertherapie mit Perazin standen.

Von den insgesamt 122 männlichen schizophrenen Patienten wurden nur 56 ausgewählt, weil nur sie den Anforderungen genügten:

1. Die katamnestische Betreuung stützt sich auf die freiwillige Mitarbeit der Patienten. So war es nicht zu verhindern, daß einige Patienten nach kürzerer oder längerer Frist von sich aus die ambulante Behandlung abbrachen. Es wurden die weißen Blutbilder nur von den Patienten ausgewertet, die mindestens ein halbes Jahr nach der stationären Behandlung ambulant in der Klinik erschienen.
2. Ein weiteres Kriterium für die Auswahl bildete die Zuverlässigkeit der Patienten bezüglich der Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme und der Höhe der Dosierung. Zwar übten die Angehörigen Kontrollfunktionen aus. Jedoch waren diese nur bedingt wirkungsvoll, da die Tagesdosis in der Regel in Einzeldosen über den Tag verteilt war, so daß die Medikamente oft auf der Arbeitsstelle oder unterwegs eingenommen wurden. Nur in solchen Fällen wurden die Blutbilder in die statistisch auszuwertende Auswahl einbezogen, wenn die ärztlichen Verordnungen aller Wahrscheinlichkeit nach zuverlässig eingehalten wurden.

Die Beschränkung auf das männliche Geschlecht bringt für die Beurteilung einige wesentliche Vorteile mit sich: die offensichtliche Disposition des weiblichen Geschlechts zur Agranulozytose braucht nicht berücksichtigt zu werden(49). Weiterhin sind rhythmische Veränderungen des weißen Blutbildes, wie sie bei Frauen unter hormonellem Einfluß auftreten (6), bei Männern nicht bekannt.

Da die Entlassung der Patienten aus der klinischen Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte, verschiebt sich die absolute Datierung von Fall zu Fall relativ zum Zeitpunkt des Beginns der ambulanten Dauertherapie. Jahreszeitlich gebundene Faktoren, die u.U. einen Einfluß auf das weiße Blutbild haben können (81), können deshalb keine phasenhafte Periodik der nachstehend dargestellten Kurven bedingen.

Die Patienten erhielten während der stationären Behandlung im akuten Schub der Psychose hohe Dosen der entsprechenden Medikamente. Die Dosierung wurde progredient mit zunehmender psychischer Stabilisierung verringert. Bei der Behandlung mit Perazin ergab es sich deshalb, daß die Patienten bereits mehrere Wochen vor der Entlassung auf die Erhaltungsdosis eingestellt waren. Aus diesem Grunde wurde der Ausgangszeitpunkt 0 auf die 6. Woche vor der Entlassung aus der stationären Behandlung gelegt, um gleiche Ausgangsbedingungen für die ambulanten Untersuchungen zu erhalten. In den darauffolgenden fünf Wochen beträgt der zeitliche Abstand von einer Auswertung des weißen Blutbildes zur andern jeweils eine Woche. Von der fünften bis zur elften Woche beträgt das Intervall jeweils zwei Wochen, danach bis zur 20. Woche jeweils drei Wochen. Der nächste Zeitpunkt fällt mit der Beobachtungsdauer von einem halben Jahr zusammen (26. Woche). In jeweils vierteljährlichen Abständen (=13 Wochen) markieren sich die darauffolgenden Zeitpunkte, an denen die Blutbilder ausgewertet wurden, bis zum Ende der insgesamt dreijährigen Beobachtungsperiode.

Die Abstände zwischen den einzelnen Blutbildern wurden mit zunehmender Beobachtungsdauer deshalb immer größer, weil auch die Patienten nicht mehr so häufig bei psychischer Stabilisierung zur katamnestischen Untersuchung einbestellt wurden. Sie sollten bei entsprechenden Gesundheitsstand das Gefühl haben, daß sie nicht zu sehr an die Klinik gebunden waren. Da die Patienten nicht genau im oben angegebenen Zeitraster erschienen, sondern individuell mehr oder weniger abweichend davon, mußte eine Selektion der Blutbilder vorgenommen werden. Überzählige Blutbilder, die bei einer häufigeren Frequenz angefertigt wurden, kamen nicht zur Auswertung. Die von dem gewählten Zeitrastersystem abweichenden Blutbilder wurden dem jeweils nächstliegenden Zeitpunkt zugeordnet.

Die Höhe der Dosierung wurde nicht berücksichtigt. Schon die initiale stationäre Behandlung erfordert eine individuelle Dosierung (35). Während der Dauerbehandlung wurde eine Erhaltungsdosis von 100 - 150 mg Perazin nach etwa 12-15 Monaten

angestrebt. Bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes wurde die Dosis erhöht. Konnte das Rezidiv damit ambulant nicht aufgehalten werden, so erfolgte die Übernahme in eine stationäre Behandlung, während der die Therapie ebenfalls mit Perazin in entsprechend hoher Dosierung erfolgte. Da sich keine Unterbrechung der Medikation ergab, bestand kein Anlaß zur gesonderten Auswertung der Blutbilder von Patienten, die während der Dauertherapie intermittierend stationär behandelt worden waren.

Aus den angeführten Gründen enthält das ausgewählte Material sowohl Blutbilder von Patienten, die mit 50 mg Perazin, als auch von Patienten, die zeitweilig mit 600 mg Perazin pro Tag behandelt wurden.

Die Blutbilder wurden im Laboratorium der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin stets von den gleichen Fachkräften angefertigt und ausgezählt.

### III. Methodik der statistischen Auswertung der weißen Blutbilder

Zur Beantwortung der oben ausgeführten Fragestellung erfolgte die statistische Auswertung der weißen Blutbilder von 56 männlichen schizophrenen Patienten, die unter der Dauermedikation von Perazin standen. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zunächst wurden die Mittelwerte der Leukozytenzahlen sowie die der differenzierten Untergruppen in relativen und absoluten Zahlen bestimmt. Als Formel für die Berechnung diene:

Mittelwert  $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x$ , wobei  $n$  die Anzahl der Fälle und  $x$  den Einzelwert bedeuten. Daraufhin wurde die Standardabweichung  $\sigma$  des Mittelwertes des Ausgangswertes berechnet:

Der Vertrauensbereich des Mittelwertes  $\sigma_M$  wurde bei einer im medizinisch-biologischen Bereich üblichen statistischen Sicherheit von 95% nach der Formel  $\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$  bestimmt.

Danach wurde berechnet, welche Mittelwerte im Verlaufe der Beobachtungszeit vom Mittelwert des Ausgangswertes signifikant nach oben und unten abweichen. Anhand der graphischen Darstel-

lungen wurden zunächst die extremen Werte auf eine eventuell vorhandene signifikante Abweichung überprüft. War eine signifikante Abweichung vorhanden, so wurden die diesen Extremwerten nächstliegenden Mittelwerte auf die Signifikanz ihrer Abweichung geprüft. Wurde auf diese Weise ein Wert gefunden, der nicht signifikant vom Mittelwert des Ausgangswertes abwich, so war anzunehmen, daß alle weniger divergierenden Mittelwerte ebenfalls nicht signifikant abwichen, wenn n gleich oder größer war.

Die Ermittlung der Signifikanzschranke erfolgte nach folgender Formel:  $t = \frac{\bar{x}_{(max)} - \bar{x}_{(min)}}{\sigma_{M_1} + \sigma_{M_2}}$  Dabei bedeutet  $\bar{x}_{(max)}$  den größeren und  $\bar{x}_{(min)}$  den kleineren Mittelwert.  $\sigma_{M_1}$  und  $\sigma_{M_2}$  sind die dazugehörigen Vertrauensbereiche.

Mit Hilfe von Tabellenwerten (31) wurde die Signifikanzwahrscheinlichkeit von t bestimmt (STUDENT - Verteilung). Eine signifikante Abweichung lag vor, wenn die Signifikanzwahrscheinlichkeit p kleiner oder gleich 0,05 war.

#### IV. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden tabellarisch und graphisch zusammengestellt. Tabelle I enthält die Mittelwerte der Leukozytenzahlen sowie die Mittelwerte der Eosinophilen, der Stabkernigen, der Segmentkernigen, der Lymphozyten und der Monozyten in relativen und absoluten Zahlen.

In der Tabelle II sind die Ausgangsmittelwerte der Leukozytenzahlen sowie der Untergruppen in prozentualen und absoluten Zahlen aufgeführt (vgl. oberste Zeile der Tabelle I). Außerdem enthält die Tabelle II Standardabweichung und Vertrauensbereich der Ausgangswerte.

Tabelle I

| Zeit<br>in Wochen | Anzahl<br>der Ralle | Gesamtzahl<br>der Leukozyten | Prozentzahlen |             |                |             | Absolute Zahlen |             |                |             |
|-------------------|---------------------|------------------------------|---------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|
|                   |                     |                              | Eosinophile   | Stabkernige | Segmentkernige | Lymphozyten | Eosinophile     | Stabkernige | Segmentkernige | Lymphozyten |
| 0                 | 56                  | 5944                         | 2,3           | 2,1         | 57,7           | 32,3        | 139             | 422         | 3358           | 1852        |
| 1                 | 56                  | 6296                         | 2,7           | 1,7         | 56,5           | 31,6        | 170             | 407         | 3560           | 1990        |
| 2                 | 56                  | 6455                         | 2,6           | 1,9         | 56,6           | 31,0        | 160             | 417         | 3490           | 1850        |
| 3                 | 56                  | 6269                         | 3,0           | 1,8         | 55,8           | 33,4        | 183             | 400         | 3570           | 1885        |
| 4                 | 56                  | 6034                         | 3,3           | 1,6         | 55,8           | 30,6        | 189             | 417         | 3305           | 2009        |
| 5                 | 56                  | 6073                         | 2,9           | 1,6         | 56,9           | 30,1        | 170             | 57          | 3380           | 1940        |
| 7                 | 56                  | 5955                         | 3,4           | 1,8         | 55,2           | 33,3        | 212             | 407         | 3280           | 1860        |
| 9                 | 56                  | 6243                         | 3,2           | 1,6         | 56,5           | 32,7        | 200             | 400         | 3530           | 2040        |
| 11                | 56                  | 5939                         | 2,8           | 1,3         | 56,4           | 34,0        | 163             | 83          | 3330           | 2020        |
| 14                | 56                  | 5609                         | 2,9           | 1,5         | 54,9           | 34,7        | 166             | 88          | 3085           | 1910        |
| 17                | 56                  | 5671                         | 2,7           | 1,5         | 54,5           | 33,7        | 153             | 85          | 3030           | 1940        |
| 20                | 56                  | 5560                         | 2,5           | 1,0         | 56,0           | 34,2        | 138             | 58          | 3110           | 1900        |
| 26                | 56                  | 5800                         | 2,7           | 1,2         | 56,1           | 33,8        | 156             | 65          | 3260           | 1960        |
| 39                | 46                  | 5865                         | 2,2           | 1,4         | 54,3           | 33,8        | 129             | 82          | 3130           | 1880        |
| 52                | 46                  | 5493                         | 2,0           | 0,9         | 56,9           | 35,0        | 110             | 70          | 3130           | 1820        |
| 65                | 45                  | 5644                         | 2,3           | 1,1         | 54,7           | 35,5        | 128             | 60          | 3040           | 1840        |
| 78                | 44                  | 5507                         | 1,9           | 1,0         | 55,3           | 35,8        | 105             | 55          | 3040           | 1970        |
| 91                | 36                  | 5811                         | 2,5           | 0,7         | 56,7           | 33,7        | 115             | 41          | 3035           | 2330        |
| 104               | 32                  | 5662                         | 2,1           | 1,1         | 55,3           | 34,2        | 119             | 71          | 3130           | 1930        |
| 117               | 30                  | 6130                         | 2,5           | 1,0         | 56,8           | 35,0        | 136             | 65          | 3480           | 2150        |
| 130               | 23                  | 6517                         | 2,8           | 0,8         | 57,2           | 33,5        | 116             | 55          | 3100           | 2465        |
| 143               | 18                  | 6028                         | 3,0           | 0,8         | 55,8           | 34,5        | 115             | 44          | 3360           | 2080        |
| 156               | 11                  | 6473                         | 3,0           | 0,8         | 54,0           | 41,0        | 194             | 46          | 3500           | 2802        |

Tabelle II

|                      |                      | Standard-<br>Mittelwert | Abweichung | Vertrauens-<br>Bereich |
|----------------------|----------------------|-------------------------|------------|------------------------|
| Gesamtleukozytenzahl |                      | 5914                    | 875        | $\pm$ 117              |
| Eosinophile          | } Prozent-<br>zahlen | 2,3                     | 0,6        | $\pm$ 0,08             |
| Stabkernige          |                      | 2,1                     | 0,6        | $\pm$ 0,08             |
| Segmentkernige       |                      | 57,7                    | 9,16       | $\pm$ 1,2              |
| Lymphozyten          |                      | 32,3                    | 3,4        | $\pm$ 0,4              |
| Monozyten            |                      | 6,9                     | 3,6        | $\pm$ 0,5              |
| Eosinophile          | } absolute<br>Zahlen | 139                     | 122        | $\pm$ 16               |
| Stabkernige          |                      | 127                     | 126        | $\pm$ 17               |
| Segmentkernige       |                      | 3358                    | 1353       | $\pm$ 181              |
| Lymphozyten          |                      | 1852                    | 686        | $\pm$ 92               |
| Monozyten            |                      | 391                     | 233        | $\pm$ 31               |

Bild 1

Gesamtzahl der Leukozyten  
Normbereich 4000-9000

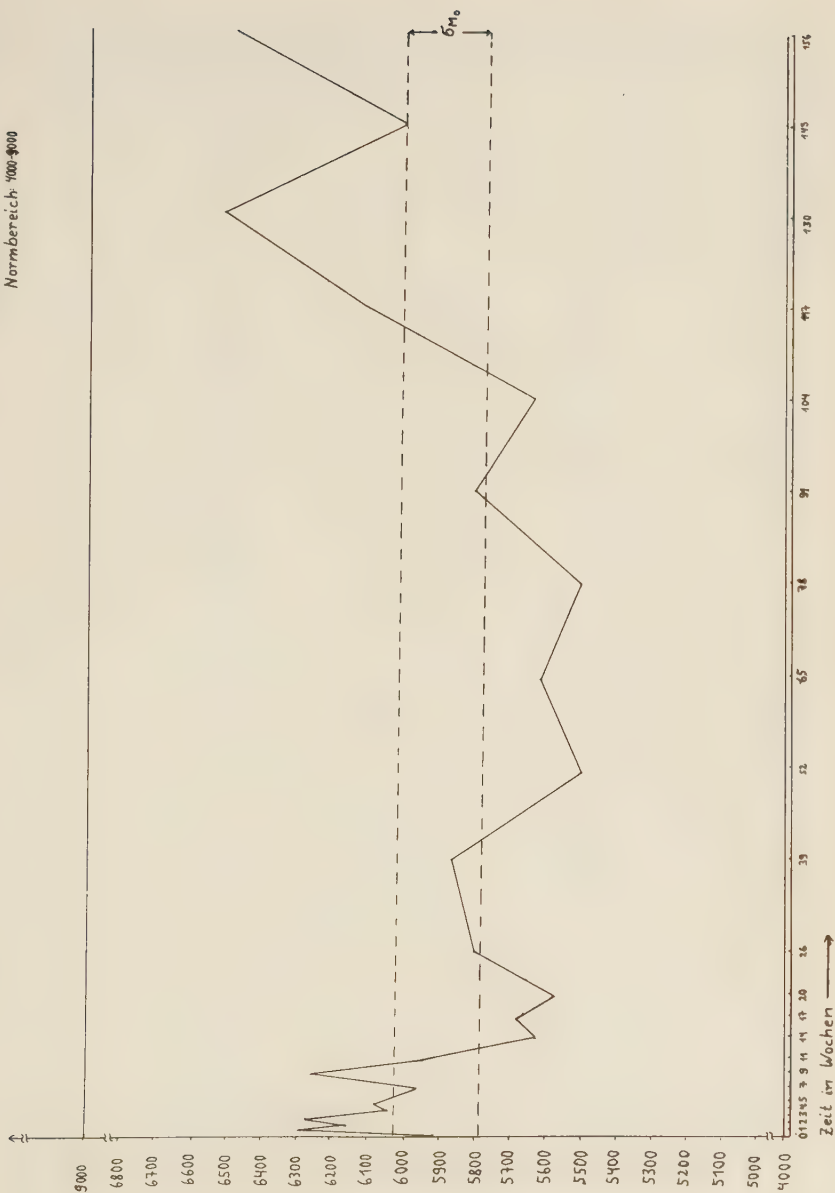
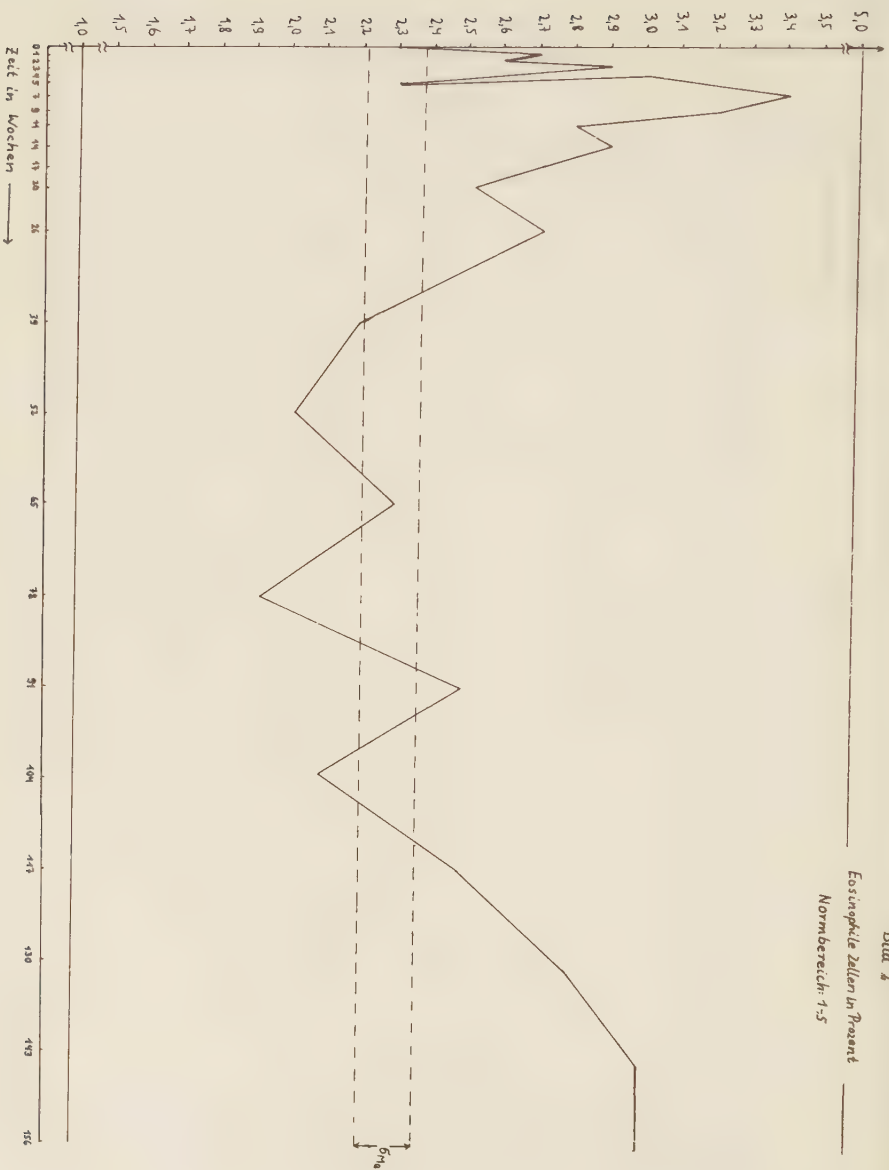


Bild 2

Eosinophile Zellen im Präzant  
Normbereich: 1-5



Stabkernige in Prozent  
Normbereich 2-4

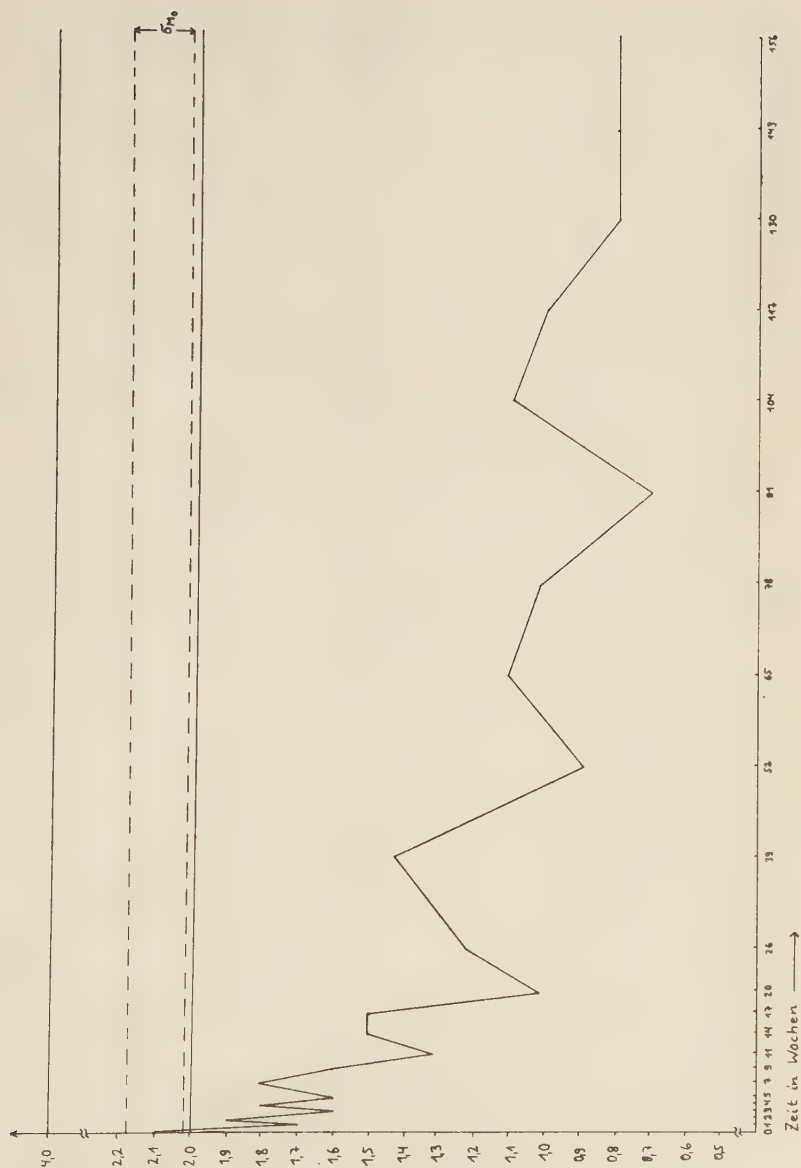


Bild 6  
Monozyten in Prozent  
Normbereich: 3-7

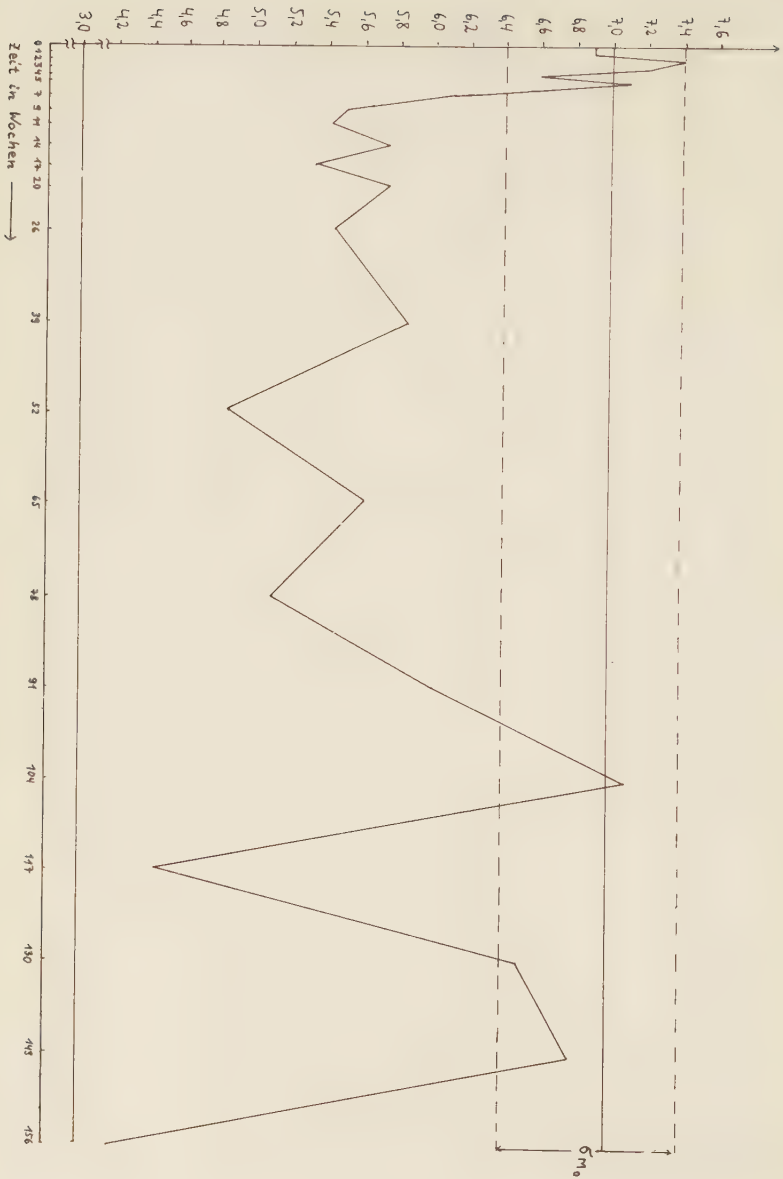
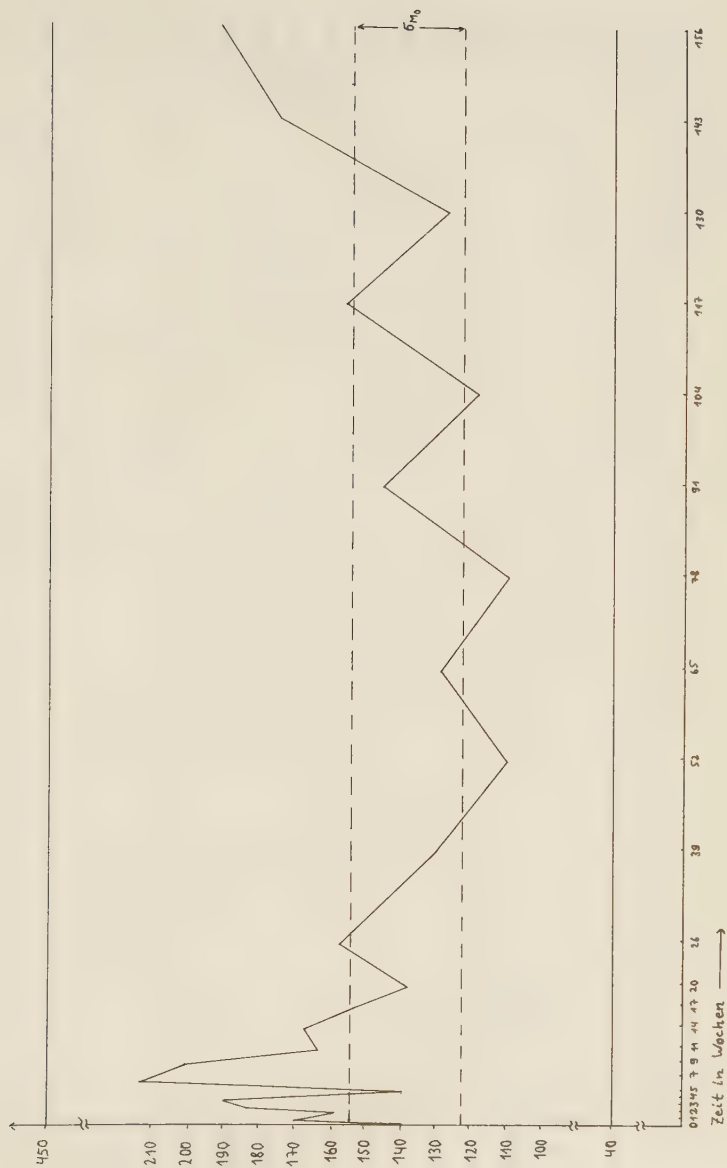
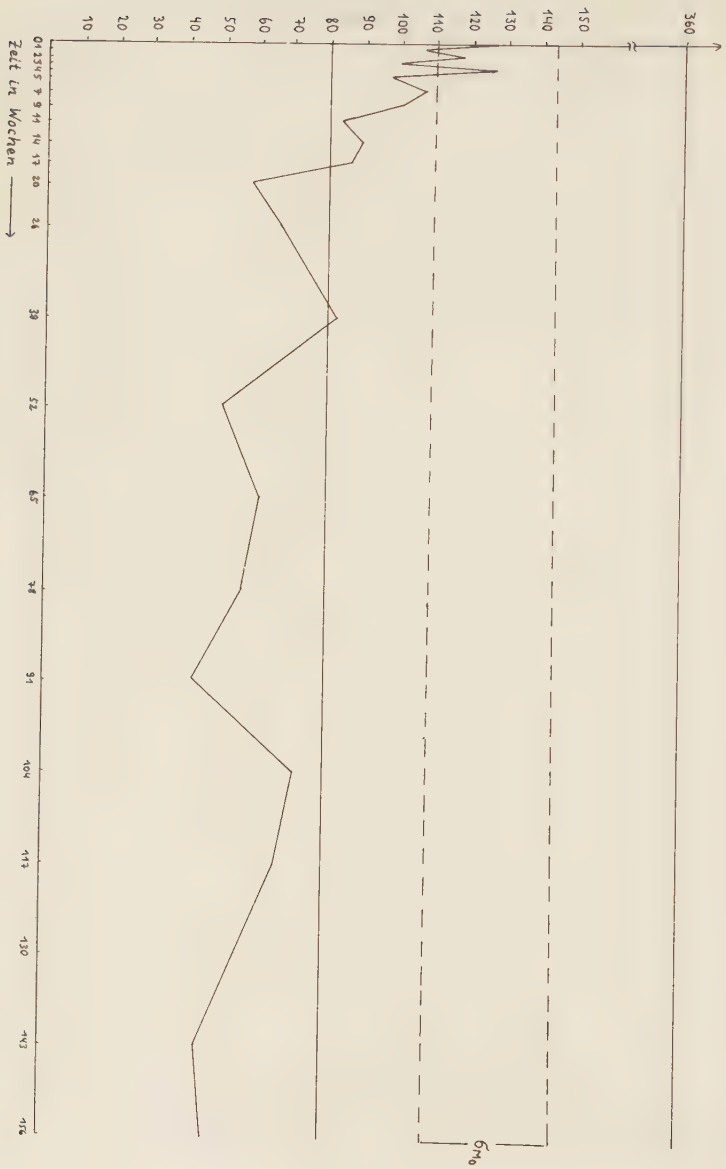


Bild 7

Eosinophile Zellen pro mm<sup>3</sup>  
Normbereich: 40 - 450

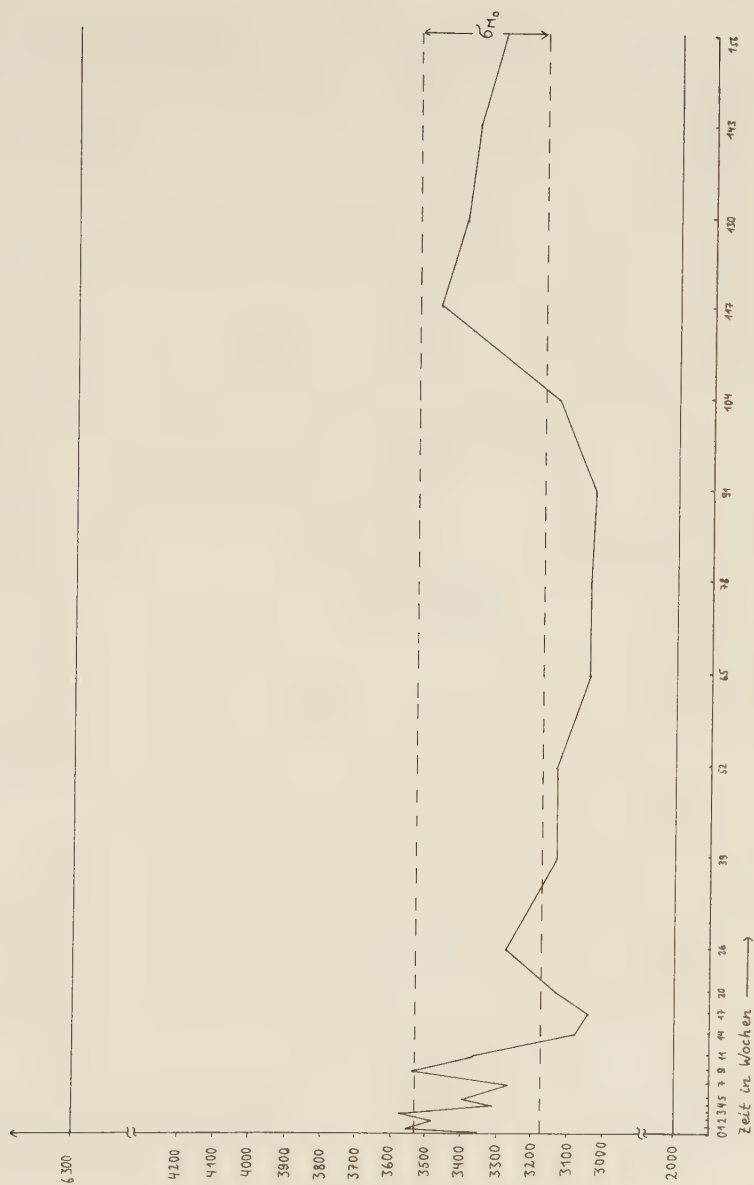
-27-



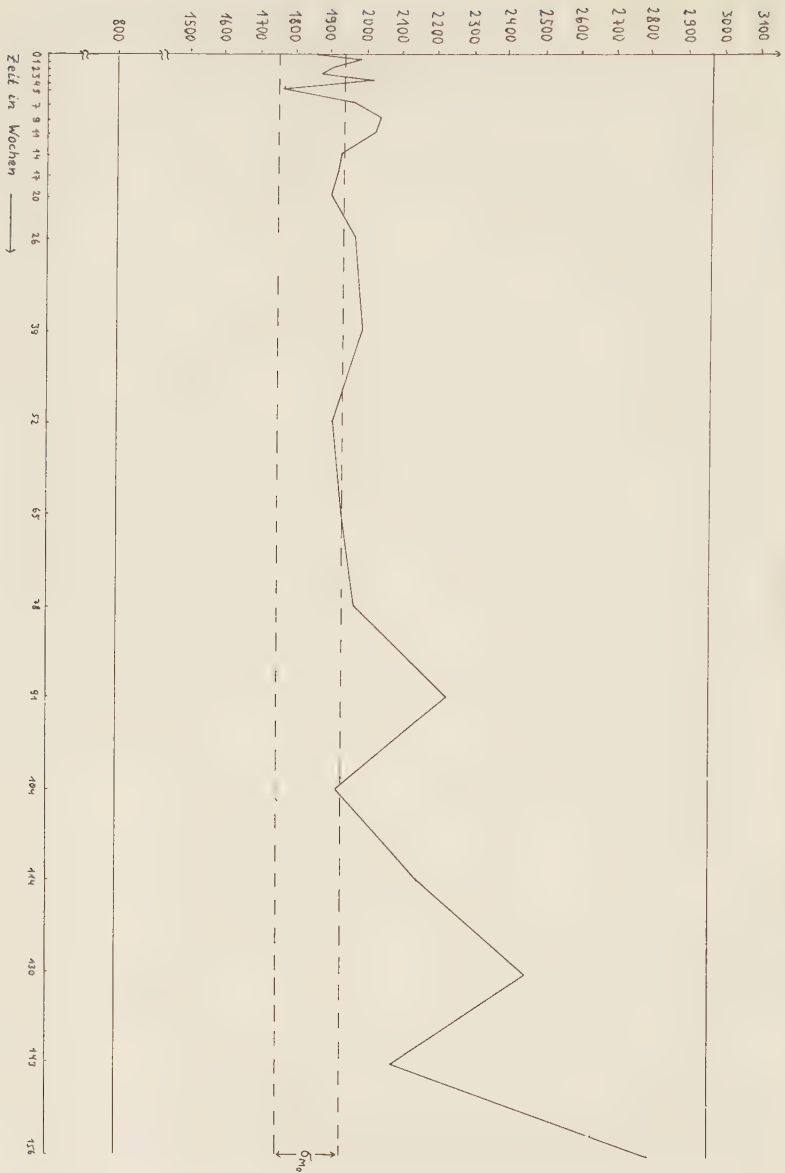


Segmentkernige pro mm<sup>3</sup>

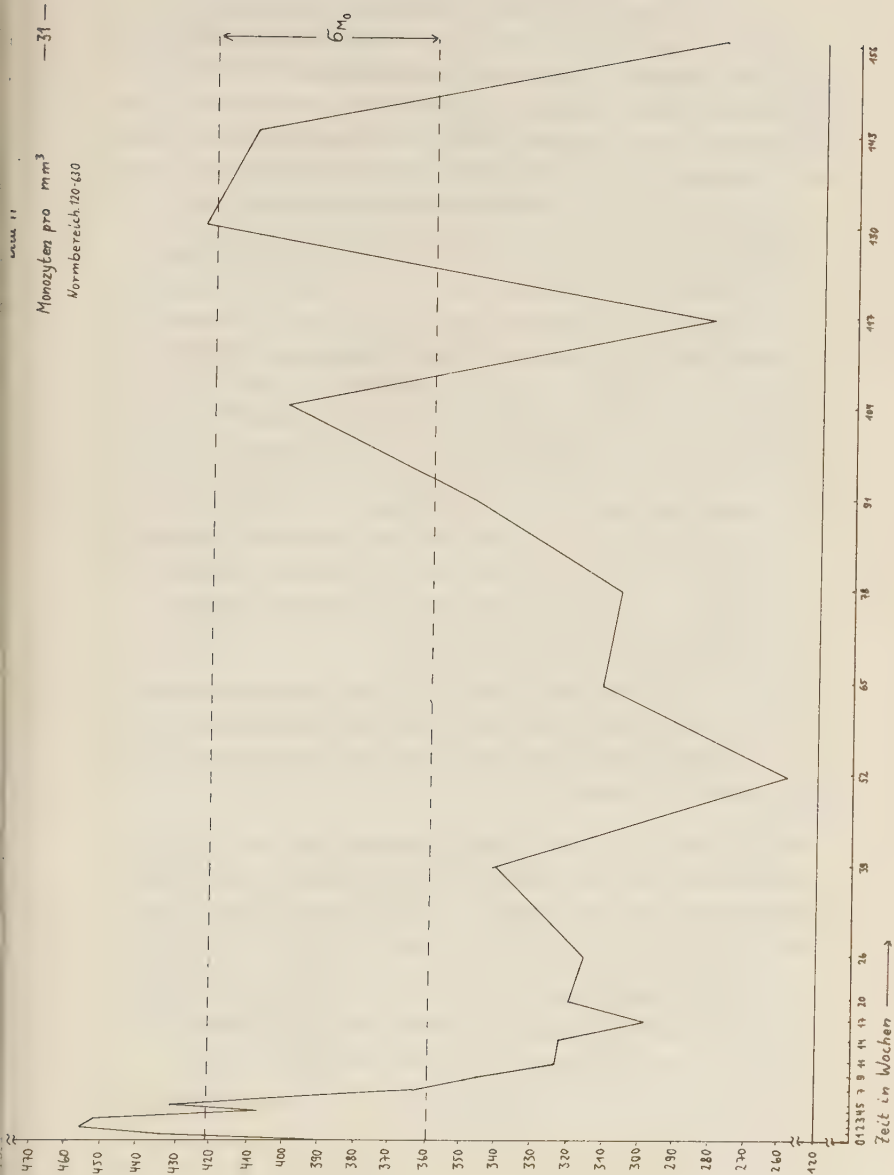
Kernbereich: 2000 - 6300



Lymphknoten pro mm<sup>3</sup>  
Normbereich 800-2200



Monocyten pro mm<sup>3</sup>  
Normbereich 120-620



## V. Beschreibung der Ergebnisse

Nach der statistischen Auswertung der weißen Blutbilder fällt die Gruppe der Stabkernigen besonders auf. Von der 11. Woche an ( $t > 2$ ) bleiben in den Prozentzahlen alle Mittelwerte signifikant unterhalb des Vertrauensbereichs des Ausgangswertes. Auch die absoluten Zahlen weichen in der 20. Woche ( $t > 2$ ), in der 26. Woche ( $t = 2,1$ ) und von der 52. Woche ( $t > 2$ ) an bis zum Ende der Beobachtungszeit nach unten ab.

Die Monozyten liegen ebenfalls mehrmals unter dem Vertrauensbereich des Ausgangswertes. In den Prozentzahlen sind es die Mittelwerte der 52. ( $t = 2,3$ ), der 78. ( $t = 2,2$ ), der 117. ( $t = 2,8$ ) und der 156. Woche ( $t = 2,2$ ). In den absoluten Zahlen ist es lediglich der Mittelwert der 52. Woche ( $t = 2,7$ ).

Eine signifikante Lymphozytose läßt sich bei Berechnung der relativen Zahlen in der 9. ( $t > 2$ ), in der 78. ( $t = 2,2$ ), in der 130. ( $t > 2$ ) und in der 156. Woche ( $t > 2$ ) nachweisen, dagegen eine absolute Lymphozytose nur in der 130. ( $t = 1,93$ ) und in der 156. Woche ( $t = 3,9$ ).

Bei den Eosinophilen findet man nur in den relativen Zahlen eine Abweichung nach oben, und zwar in der 4. ( $t = 1,8$ ), 7. ( $t = 2,5$ ) und 9. Woche ( $t = 2,4$ ). Die absoluten Zahlen verändern sich nicht signifikant.

Ähnlich verhalten sich die Segmentkernigen. Während in den absoluten Zahlen keine signifikante Abweichung besteht, überschreiten die relativen Zahlen in der 91. Woche ( $t = 1,8$ ) die obere Vertrauensgrenze.

Die Gesamtleukozytenzahlen bewegen sich während der gesamten Beobachtungszeit im Vertrauensbereich ihres Ausgangswertes.

Bezieht man die Veränderungen des weißen Blutbildes nicht auf die Ausgangswerte, sondern auf den Normalbereich, so lassen sich ebenfalls bemerkenswerte Tendenzen beschreiben. Die Normalwerte des weißen Blutbildes, auf die bezogen wird, und die im einzelnen auf den Blättern der graphischen Darstellungen angeführt sind, wurden in Untersuchungen an gesunden Personen durch die Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität ermittelt (63).

Die Gesamtleukozytenzahl bleibt stets im Bereich der Norm. Während nach 9 Wochen ein leichter Abfall zu verzeichnen ist, sind im weiteren Verlauf nur geringfügige Schwankungen und erst im letzten Jahr ein leichter Anstieg zu beobachten.

Die Lymphozyten steigen in den absoluten Zahlen ab der 78. Woche leicht an, überschreiten jedoch nicht die Normgrenze. Dagegen liegt die relative Zahl der Lymphozyten ab der 11. Woche konstant oberhalb des Normbereichs, wobei auch hier eine ansteigende Tendenz zu erkennen ist, die mit der Dauer der Behandlung zunimmt.

Die absoluten Monozytenzahlen bleiben im Normbereich. Sie fallen zunächst etwas ab, steigen jedoch nach der 52. Woche wieder an. Die relativen Zahlen zeigen den gleichen Kurvenverlauf. Dabei wird die obere Normgrenze in den ersten Wochen einige Male überschritten. Auch im dritten Jahr der Beobachtungszeit liegt ein Wert leicht über der oberen Normgrenze.

Die eosinophilen Zellen bleiben während der Beobachtungszeit sowohl in den relativen als auch in den absoluten Zahlen im Normbereich, zeigen aber nach etwa einem Vierteljahr einen Gipfel und etwa in der Mitte ihrer Verlaufskurve einen Tiefpunkt.

Die Granulozytenzahl bleibt stets in den Normgrenzen. Sie läßt in den relativen Zahlen eine gering abfallende Tendenz erkennen.

Die Stabkernigen zeigen eine progredient abfallende Tendenz. In den relativen Zahlen wird der Normbereich bereits zu Beginn, in den absoluten Zahlen ab der 17. Woche unterschritten.

### C Diskussion

#### I. Zum somatopsychischen Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka

SELBACH vertritt die Ansicht, daß sich die großen endogenen Psychosen, die Schizophrenie und Zyklophrenie, als die Folge der Entartung gewisser Regelfunktionen erklären lassen. Unter diesen Regelfunktionen versteht er die Wechselwirkung zwischen den vegetativen Halbzentren einerseits und den peripheren Rezeptoren andererseits. Durch diese gegenseitige Beeinflussung, die er anhand eines Regelschemas erläutert, werde die vegetative Dynamik des Organismus bestimmt. Man unterscheidet zwei unterschiedliche Reaktionskonstellationen: Einmal die ergotrop-katabole-sympathikotrope, zum andern die trophotrop-anabol-~~para~~sympathikotrope Tendenz. Bei den Psychosen ist das Zusammenspiel dieser beiden Potentiale durch die Entartung der Regelfunktionen gestört: Die ergotrope oder die trophotrope Reaktionslage kann so ausgeprägt sein, daß sie in einem die Norm überschreitenden Verhältnis überwiegt. Die verschiedenen vegetativen Funktionen des Organismus können dabei eine gesteigerte Labilität aufweisen. Es kann zu einer kritischen Bereitschaft zum Umkippen in die gegensätzliche Symptomatik kommen. Es kann sich aber auch ein abnorm starres Verharren in der ergotropen oder trophotropen Extremphase ausbilden (84).

Wenn die Theorie SELBACHs über die Pathogenese der Psychosen zutrifft, so muß jede somatische Therapie der endogenen Psychosen am Zentrum des Vegetativums angreifen. SELBACH

vertritt darum auch die Auffassung, daß kein Unterschied im Wirkungsmechanismus selbst so unterschiedlicher Therapieformen besteht, wie es z.B. die Pharmakotherapie und der elektrische therapeutische Krampfanfall sind. Beide bewirken "eine zeitweilige Homoestasierung und Stabilisierung bipolar-organisierter, aber entarteter Regulationszentralen ... die zu permanenter und stabiler Selbstregulierung aus genetischen ( und letztlich enzym-chemischen) Gründen nicht mehr imstande sind". Der Unterschied sei nur in der zeitlichen Differenz und in der angenehmeren und schonenderen Applikationsweise der Psychopharmaka zu sehen (84).

Die Phenothiazine wirken nach SELBACH und SELBACH über einen Differenzeffekt: der Angriffspunkt liegt zentral, wodurch das Vegetativum insgesamt gedämpft wird. Offensichtlich sei die Wirkung auf das ergotrope Halbzentrum stärker ausgerichtet, da im Laufe der Zeit eine trophotrope Reaktionslage erreicht werde(85).

KANIG vergleicht die Wirksamkeit verschiedener Psychopharmaka auf psychopathologische Phänomene und die unter ihrer Anwendung auftretenden verschiedenen somatischen Begleiteffekte. Dabei kommt er zu dem Schluß, daß eine Korrelation zwischen psychischer Wirksamkeit und somatischen Begleiteffekten besteht. Dies könne im Sinne des Differenzeffektes (85) gedeutet werden. Er schreibt: "Werden die zentral-adrenergischen Mechanismen wesentlich mehr gedämpft als die cholinergischen, so kommt es häufiger zum Auftreten extrapyramidalen Erscheinungen und seltener zu parasympathikolytischen Symptomen. Werden umgekehrt die cholinergischen Mechanismen wesentlich mehr gedämpft als die adrenergischen, so kommt es seltener zu extrapyramidalen Erscheinungen und häufiger zu parasympathikolytischen Symptomen"(62).

Die Wirkung der Phenothiazine auf das Vegetativum ist nach SELBACH mehrphasig (84). Die Einleitungsphase sei mehr trophotrop. Ihr folgt eine passagere ergotrope Gegenregulationsphase mit vegetativer und psychischer Labilisierung, was sich in Symptomen wie Unrasterlebnis, Pulsbeschleunigung und einer Leistungssteigerung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems zeige. Die trophotrope Hauptphase wirke dagegen wieder dämpfend auf das NNR - System, die Pulsfrequenz und den Blutdruck.

Indikatoren für die vegetative Reaktionslage sind in vielen Funktionsabläufen des Organismus zu sehen. Einer trophotropen Leistungsrichtung entsprechen u.a. eine Senkung des Gesamtstoffwechsels, eine Senkung der Pulsfrequenz, der Körpertemperatur, des Blutdrucks, des Serumeiweißes, des Serumkalziums und des muskulären Tonus. Die Leukozyten und Retikulozyten sind vermindert. Erhöht sind dagegen die Eosinophilen, außerdem die Alkalireserve, der Nüchternblutzucker sowie der Cholesterin- und der Fettgehalt des Serums.

Der ergotropen Symptomatik entspricht eine Umkehr der oben aufgezählten Funktionstendenzen (54;55;56;85).

Zum Erfassen der vegetativen Reaktionlage eignet sich das weiße Blutbild nach HOFFs Ansicht besonders gut. Je nach Überwiegen des Sympathikus oder des Parasympathikus lassen sich am weißen Blutbild charakteristische Veränderungen erkennen (54;55;56).

Es ist deshalb zu erwarten, daß man an den Veränderungen des weißen Blutbildes mittelbar die Wirkung der Psychopharmaka auf das Vegetativum erkennen kann. Dies vorausgesetzt, läßt sich das weiße Blutbild auch von der praktischen Seite wegen des relativ geringen Aufwandes bei der Anfertigung gut als Indikator gebrauchen.

## II. Zur zentralen Regulation des weißen Blutbildes

Aus dem hämatologischen Schrifttum geht hervor, daß es über die Existenz einer zentralen Regulation der Zellzahl des weißen Blutbildes keine Zweifel mehr gibt. Das Auftreten von Leukozytosen nach Ventrikelblutungen, bei epileptischen Anfällen, bei schizophhren Schüben, beim Delirium tremens, bei postencephalitischem Parkinsonismus und nach Ventrikulographien ließen darauf schließen, daß bestimmten Hirnregionen eine Bedeutung in der Blutbildregulation zukomme (Literaturübersicht bei BEGEMANN - HARWERTH: 4).

MUNDINGER berichtet über das Auftreten von Granulozytosen in Verbindung mit Lymphopenien und Linksverschiebungen nach Hypophysenkoagulationen. Er sah bei Reizung des caudalen und rostralen Ventrialkernes sowie des Medialkernes des Thalamus einen Schwund der Eosinophilen und der Monozyten (76).

KOMIYA berichtet über japanische Forschungen, die zu dem Ergebnis führten, daß das weiße Blutbild vom Tubercinereum zentral geregelt werde. Vom Diencephalon verlaufen die Impulse über das sympathische Nervengeflecht ab dem unteren Halsmark, jedoch in der Mehrzahl von D3 bis L3 über die Rami communicantes, die Grenzstrangganglien, die Nn. splanchnici zum Ganglion coeliacum und von da aus zur Milz, Leber und Nebennierenrinde. Auch über den Vagus werden Impulse vermittelt, die die Regulation des Blutbildes betreffen. Diese Verläufe sind durch Durchschneidungsversuche unter besonderen Kautelen an verschiedenen Lokalisationen gesichert (67;68;69). KOMIYA ist der Ansicht, daß durch die nervalen Impulse "Poetine" gebildet werden, die letztlich für die Blutzellvermehrung verantwortlich sind. Es gebe für jede Zellgruppe besondere Poetine, so daß er von Neutro-, Eosino-, Lympho- und Monopoetinen spricht. Jedem Poetin komme ein besonderer Faserverlauf im vegetativen Anteil des Nerven-

systems zu. Der Wirkungsmechanismus der Poetine ist noch nicht geklärt. Es wird diskutiert, daß die Poetine eine Erweiterung der Knochenmarksgefäße bedingen. Durch die verbesserte Durchblutung soll es dann zu einer Blutkörperchenausschwemmung kommen (10;32;67;68;69).

HOFF wies wiederholt darauf hin, daß enge Zusammenhänge zwischen den vegetativen Reaktionen und den Veränderungen des weißen Blutbildes bestehen (54;55;56). Zusammenfassende Darstellungen der Korrelationen von Endokrinum und morphologischer Zusammensetzung des weißen Blutbildes geben verschiedene Autoren (4;32;33;34;39).

Leukozytosen gibt es bei Hyperthyreose, bei M. CUSHING, bei Hyperparathyreoidismus, bei Ventrikelblutungen und postencephalitischen Parkinsonismus (4;5;39). Ein Anstieg der Leukozyten wurde auch nach Adrenalectomie, nach Hypophysektomie, aber auch nach Gaben von STH und einmaliger Adrenalinaplikation beobachtet (Literatur bei HAUS: 39). Eine Leukopenie tritt nach HOFF bei einer vagotonen Stoffwechselphase auf (55).

Eosinophilien wurden beobachtet bei Hypopituitarismus, bei M. ADDISON, bei Thyreotoxikose, beim Myxödem und nach Kastration (39). Nach HOFF gibt es eine "Eosinophilie der vagotonen Reaktionskonstellation" (56), während von KÄMMERER die Existenz einer langanhaltenden Eosinophilie auf vagotoner Grundlage bestritten wird (64).

Eine Eosinopenie soll vorwiegend hormonell ausgelöst werden (18;28;33;34;39). Sie wurde beobachtet im Stress, nach Gaben von STH und Cortisonderivaten, wobei die Corticoide nur im peripheren Blut angreifen sollen.

Eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten ist sowohl nach Zufuhr von Testosteron als auch nach Kastration beschrieben worden. Kurzfristige Applikation von Oestrogenen und Thyroxin bewirken einen Anstieg, langfristige dagegen einen Abfall der Granulozytenzahl (39).

Zufuhr von Oestrogenen, Thyreoidin, Adrenalin und STH führen zu einer Lymphozytose (39).

Eine Lymphopenie wird beobachtet beim Stress, beim M. CUSHING, nach Hypophysenkoagulation, nach Gaben von DOCA, Cortison und Prednison (39;75).

Eine Monozytose wird nach Infektionen als "monozytäre Überwindungsphase" beschrieben (10), sowie nach der Applikation von Testosteron und Adrenalin (39).

Monozytopenien, die durch einen zentral gesteuerten Mechanismus ausgelöst werden, sind offensichtlich nicht bekannt.

### III. Vergleich der Veränderungen des weißen Blutbildes nach langfristiger Therapie mit Perazin mit den Veränderungen, die bei kurzfristiger Therapie mit Psychopharmaka auftreten

Ergebnisse von Untersuchungen mit der besonderen Fragestellung nach Veränderungen in der Zusammensetzung des weißen Blutbildes unter der langfristigen Therapie mit Psychopharmaka sind nicht publiziert. Dagegen gibt es einige systematische Untersuchungen der Blutbildveränderungen nach kurzfristiger Medikation mit Psychopharmaka.

Leukozytosen wurden nach zweiwöchiger Behandlung mit Chlorpromazin beobachtet. Nach sechs Wochen waren die Leukozyten wieder im Normbereich (11). Unter Thioridazin traten Leukozytosen mit einem Maximum zwischen dem 5. und 10. Behandlungstag auf, die sich später wieder zurückbildeten (65). Unter der Kombinationstherapie von Chlorpromazin einerseits und Dextroamphetamin, Isocarboxacid, Trifluoperazin oder Imipramin andererseits wurden Leukozytosen mit Zahlen von über 13 500 pro mm<sup>3</sup> in etwa 10%

der Fälle gefunden (15). Auch nach mehrwöchiger Behandlung mit Reserpin wurde ein passagerer Anstieg der Leukozyten beschrieben (12). Bei der Verwendung des Chlorpromazins zur Potenzierung der Narkose wurden kurzfristige Leukozytosen beobachtet (60), wobei allerdings diskutiert werden müßte, ob der der Narkose nachfolgende Eingriff nicht an sich schon eine Leukozytose verursacht.

Andere Befunde zeigten, daß unter der Behandlung mit Thioridazin auch Leukopenien auftraten (66). Leukopenien werden in einer Übersichtsarbeit der einschlägigen englischsprachigen Fachliteratur von 1956-60 häufig erwähnt (16). Ein Abfall der der Leukozyten fand sich nach Fluophenazin (17), nach Trifluoperazin(80) sowie bei erhöhten Ausgangswerten unter Kombinationsbehandlung von Perazin und Imipramin (51). Unter Imipramintherapie kam es zu einem vorübergehenden Anstieg, letztlich aber doch zu einem Rückgang der Leukozytenzahl (51).

Sowohl bei kurzfristiger (50;51) als auch bei langfristiger Therapie mit Perazin zeigen die Leukozytenzahlen keine Veränderungen.

Die neutrophilen Granulozyten fallen bei der kurzfristigen Therapie mit Perazin ab, wobei bei prozentualer Auszählung die untere Normgrenze unterschritten wird (50). Bei mehrwöchiger Behandlung mit Chlorpromazin ließ sich ebenfalls eine abfallende Tendenz der Segmentkernigen erkennen (11), die aber nach sechs Wochen wieder ausgeglichen war. Die in der Übersichtsarbeit über die englischsprachige Fachliteratur gefundenen Leukopenien basierten auf Granulozytopenien (16). Granulozytopenien wurden auch nach Kombinationsbehandlung mit Perazin und Imipramin beschrieben, während die alleinige Therapie mit Imipramin zunächst einen steilen Anstieg der Granulozyten zeigte, der im späteren Verlauf wieder ausgeglichen wurde (51). Unter Reserpintherapie kam es innerhalb

weniger Tage zu einer Vermehrung der Granulozyten, wobei die Ausgangswerte nach zwei bis drei Wochen wieder erreicht waren (12).

Bei der langfristigen Therapie mit Perazin kommt es in den relativen Zahlen zu einer leicht abfallenden Tendenz der Granulozyten, ohne daß die Normgrenzen unterschritten werden.

Innerhalb der ersten elf Behandlungswochen mit Perazin wurde eine zunehmende relative Lymphozytose beschrieben (50). Auch bei der Imipramintherapie fand sich ein Anstieg der relativen Lymphozytenzahlen. Jedoch zeigte sich bei der absoluten Auszählung, daß sich die Anzahl der Lymphozyten pro mm<sup>3</sup> nur geringfügig veränderte (51). Ein Lymphozytensturz von einigen Stunden wurde nach der Injektion von 200 mg Chlorpromazin beobachtet (86). Zur Verminderung der Lymphozyten kam es auch nach Reserpintherapie (12).

Zu einer relativen Monozytose kommt es bei kurzfristiger Perazintherapie zwischen der 7. und 9. Behandlungswoche (50). Die absoluten Monozytenzahlen zeigen eher einen gegensinnigen Verlauf (51). Bei der Imipramintherapie drückt sich die passagere Monozytose zwischen der 5. und 7. Behandlungswoche im Ansteigen der absoluten als auch der relativen Zahlen aus (51).

Eine passagere Verminderung der Monozyten fand sich unter der Therapie von Reserpin (12) und von Chlorpromazin (44). Unter der Dauerbehandlung mit Perazin kommt es zunächst zu einem leichten Anstieg, später jedoch zu einer Normalisierung der Monozytenzahlen.

Zu einem Anstieg der Eosinophilen mit einem Gipfel zwischen der 5. und 7. Behandlungswoche kommt es bei kurzfristiger Perazintherapie (50). Den gleichen Verlauf beobachtete man unter der Behandlung mit Imipramin und

und der Kombination von Perazin und Imipramin (45;51). Unter Chlorpromazintherapie fand sich ein langanhaltender Anstieg der Eosinophilen, nach Reserpin ein langanhaltender Abfall (51). Ein starker initialer Abfall mit nachfolgender leichter Überkompensierung wurde nach Perphenazin, eine über drei bis vier Wochen anhaltende Minderung der Eosinophilenzahl auf Werte, die 20 - 30% unterhalb des Ausgangspunktes lagen, wurde nach Butyriperazin beschrieben (13). Nach Reserpin kam es zum Abfall der Eosinophilen um 40%, wobei die Ausgangswerte nach 3 - 4 Wochen wieder erreicht waren (12). Andere Untersucher fanden nach dem Abfall der Eosinophilenzahl unter der Reserpinmedikation einen deutlichen Anstieg über den Ausgangswert hinaus (44). Passagere Eosinophilien in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtete man unter der Kombinationstherapie von Chlorpromazin einerseits und Dextroamphetamin, Isocarboxacid oder Imipramin andererseits in etwa 10% der Fälle (15). Ein extremer Anstieg der Eosinophilen auf etwa 61% wurde in einem Fall unter der Medikation von Imipramin beobachtet (61). Unter der Dauertherapie mit Perazin bleiben die Eosinophilen stets im Normbereich.

Untersuchungen über das Verhalten der Stabkernigen bei der Therapie mit Psychopharmaka konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Die Auswertung der Gegenüberstellung dieser Befunde bringt folgendes Ergebnis:

Während es in den ersten Behandlungswochen unter der psychiatrischen Pharmakotherapie mit verschiedenen Medikamenten offensichtlich zu deutlichen Schwankungen der Gesamtleukozytenzahl kommt, ist bei der langfristigen Therapie mit Perazin eine Abweichung vom Normbereich nicht festzustellen.

Die neutrophilen Granulozyten zeigen je nach Wirkungsweise der Medikamente auf die Psyche zum Beginn der Therapie ein unterschiedliches Verhalten. Unter der Dauertherapie mit Perazin merkt sich im Laufe der Zeit ein Absinken der relativen Granulozytenzahlen bemerkbar, wenn auch die Normgrenzen sowohl relativ als auch absolut toleriert werden.

Die bei kurzfristiger Therapie mit Psychopharmaka beschriebenen Monozytosen sind passager. Bei der langfristigen Therapie mit Perazin bleiben die Monozyten im Laufe der weiteren Behandlung im Normbereich.

Das gleiche gilt auch für die passageren Eosinophilien. Unter der langfristigen Therapie mit Perazin kommt es später nicht zu ähnlichen Schwankungen.

Anders ist dagegen die Reaktion der Lymphozyten zu beurteilen. Die relative Lymphozytose, die bereits bei kurzfristiger Perazintherapie auftritt, wird während der Langzeitbehandlung eher deutlicher. Der Anstieg der absoluten Lymphozytenzahlen ist zwar weniger ausgeprägt. Es muß jedoch bei der steigenden Tendenz diskutiert werden, ob Blutbildkontrollen bei der langfristigen Therapie wirklich überflüssig sind. Hinzu kommt, daß numerische Veränderungen der Lymphozyten oft mit qualitativen Veränderungen verbunden sind, die ihrerseits wieder numerische Veränderungen anderer Leukozytengruppen bedingen (3;4;8;9). Dabei ist vor allem daran an die Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Monozyten zu denken, die sich wahrscheinlich nur bei entsprechender Spezialisierung des Interpreten gut einordnen lassen (7;21;23).

#### IV. Stellungnahme zum eigenen Ergebnis

Die Zahl der Leukozyten wird insgesamt unter der Dauertherapie mit Perazin nicht verändert. Es kommt zu Beginn der Behandlung mit Perazin offensichtlich zu regelmäßig auftretenden Eosinophilien, die jedoch passager sind und im Sinne einer Auslenkung der Funktionslage in die trophotrope Leistungsrichtung gedeutet werden können. Im gleichen Sinne kann die Rückkehr der Eosinophilenzahl in den Normbereich als Ausdruck der Stabilisierung ausgelegt werden (81;85). Der signifikante Abfall der Stabkernigen, der mit der Dauer der Behandlung progredient erscheint, ist nicht ohne weiteres als Einschränkung der Granulozytopoese zu werten. Eine solche Deutung wäre eine schematische Umkehr der Vorstellung, daß das vermehrte Auftreten von Stabkernigen im peripheren Blut als Zeichen für eine wiedereinsetzende Regeneration im Knochenmark zu werten sei (82). Es wäre mit Hilfe von serienmäßigen Sternalpunktionen und Beckenkammbiopsien zu klären, ob hier lediglich eine Zellverarmung vorliegt, oder aber ob die eventuell beeinträchtigte Kinetik der Granulozytenvorstufen eine Rolle spielt (Literatur bei FIESCHI und SACCHETTI - 26). Der relative Abfall der Granulozyten ist nach dreijähriger Behandlungsdauer nicht so ausgeprägt, daß die Medikation unterbrochen werden müßte. Obwohl es zu einem relativen und offensichtlich mit der Dauer der Behandlung auch absoluten Ansteigen der Lymphozyten kommt, ist ein Absetzen des Perazins aus diesem Grunde auch nicht erforderlich. Mit der den Lymphozyten zugeschriebenen Funktion bei der Allergie vom verzögerten Typ ist die Lymphozytose sicher nicht zu erklären (73).

#### D Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Veränderungen im weißen Blutbild durch das Phenothiazin-derivat Perazin hervorgerufen werden.

Es wurden dabei 1056 Blutbilder von männlichen schizophrenen Patienten ausgewertet. Die Behandlungsdauer mit Perazin betrug wenigstens sechs und längstens 36 Monate.

Im Rahmen der Norm blieben die Gesamtleukozytenzahlen und im Differentialblutbild bei absoluter Auszählung die Segmentkernigen, die Eosinophilen, die Monozyten und die Lymphozyten. Die Lymphozyten zeigten jedoch eine deutlich ansteigende Tendenz. Die Stabkernigen unterschritten die untere Normgrenze.

Die gefundenen Resultate sprechen dafür, daß bei der Dauertherapie mit Perazin Kontrollen des weißen Blutbildes erforderlich sind.

Literaturverzeichnis

1. ANGST, J: Begleitwirkungen und Nebenwirkungen der modernen Psychopharmaka  
(Praxis 49:506 1960)
2. ANTAL, J., BIRO, J: Über die Wirkung von "Tofranil" auf die Anzahl der zirkulierenden eosinophilen Zellen  
(Ther. Umschau 17:358-62 1962)
3. ASTALDI, G: Das Phytohämagglutinin und das Problem des Lymphozyten  
(Med. Klinik 59 10:368-71 1964)
4. BEGEMANN, H., H.-G. HARWERTH: Praktische Hämatologie 2. Aufl.  
(G. Thieme 1961)
5. BIRKMAYER, W., E. NEUMAYER: Die Wärmeregulation beim postencephalitischen Parkinsonismus  
(Nervenarzt 34:373-4 1963)
6. BÖWING, G., H. LEHR: Über rhythmische Veränderungen der Eosinophilenzahl im peripheren Blut während des Menstruationszyklus  
(Arch. Gyn. 187:344-52 1956)
7. BRACHMANN, P.S., T.W. McCREARY, R. FLORENCE: Agranulocytosis induced by Trimeprazine  
(New. Engl. J. Med. 260:378-80 1959)
8. BRAUNSTEINER, H: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen  
(G. Thieme 1959)
9. BRAUNSTEINER, H., K. FELLINGER, P. PAKESCH: Elektronenmikroskopie and the functional significance of a new cellular structure in plasmocytes  
(Blood 10:650 1955)
10. BRÜCHER, H: in Braunsteiner, H: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen  
(G. Thieme 96-120 1959)
11. BRUSCHA, W: Veränderungen des weißen Blutbildes und der Calcium - Kalium - Werte bei Megaphen-behandelten Patienten  
(Klin. Wschr. 805-6 1954)
12. BRUSCHA, W: Humorale Veränderungen unter neuroleptischer Behandlung  
(Arch. Psych. Nervenkr. 196:90-8 1957)
13. BRUSCHA, W: Veränderungen der Eosinophilenzahl unter verschiedenartiger neuroleptischer Medikation  
(Med. exp. 2:123-5 1960)

14. CAFFEY, E.M. Jr., C.J. KLETT: Side effects and laboratory findings during combined drug therapy of chronic schizophrenics  
(Dis. Nerv. Syst. 22:370-5 1961)
15. CAFFEY, J.F., HOLLISTER, L.E., C.J. KLETT, J.J. LASKY, E.M. CAFFEY: Combined drug therapy of chronic schizophrenics. Controlled evaluation of placebo, Dextroamphetamine, Imipramine, Isocarboxacid and Trifluoperazine added to maintenance doses of Chlorpromazine  
(Amer. J. Psychiat. 117:997 1961)
16. CARES, R.M., C. BUCKMAN: A survey of side-effects and/or toxicity of newer psychopharmacologic agents  
(Dis. Nerv. Syst. 22 (4) Supple 97-106 1961)
17. DARLING, H.F: Fluophenazine: a preliminary Study  
(Dis. Nerv. Syst. 20:167-70 1959)
18. DAUGHADAY, W.H., R.H. WILLIAMS, G.H. DALAND: The effect of endocrinopathies on the blood  
(Blood 3:1342 1948)
19. DAUSSET, J: Immuno-hématologie, biologique et clinique  
(Paris 1956)
20. DAUSSET, J., A. NENNA, H. BRESY: Leucoagglutinins  
(Blood 9:696 1954)
21. DELAUNY, A: A la lumière des découvertes récentes  
I. Carences nutritionnelles et résistance aux infections  
(Press. méd. 62:1283 1951)
22. DELAY, J., P. DENIKER: Vortr. Tagg. franz. sprechender Psychiater, Luxembourg 21.-27.7.1952.  
C.R. 497 1952
23. DOWNEY, H., J. STASNEY: Infections mononucleosis  
(J. Amer. Med. Ass. 105:764 1935)
24. ENGELMEIER, M.-P.: in Kranz und Heinrich: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie  
(G. Thieme 4-11 1964)
25. FIORE, J.M., F.M. NOONAN: Agranulocytosis due to Mepazine (Phenothiazine)  
(New. Engl. J. Med. 260:375-8 1959)
26. FIESCHI, A., C. SACCHETTI: Clinical Assesment of Granulopoiesis  
(Acta haemat. 31:150-62 1964)
27. FISCHER, A., N.S. GOTTFREICH: Anaemia as a complication of prochlorperazine therapy  
(Am. J. Psych. 116:932 1960)

28. FLEISCHHACKER, H., A. STACHER: Reaktionen der Blut-  
lymphozyten  
(Med. Klin. 59:382-5 1964)
29. FRIEDEMANN, U: Diskussionsbeitrag a. d. Sitzung d.  
Vereins f. inn. Med. 3.7.22  
(Med. Klin. 18:977 1922)
30. FRIEDEMANN, U: Über Angina agranulozytota  
(Med. Klin. 19:1357 1923)
31. GEIGY A.G. Wissenschaftl. Tab. 6. Aufl. 32 1962
32. GRABNER, G: in Braunsteiner, H: Physiologie und  
Physiopathologie der weißen Blutzellen  
(G. Thieme 170-87 1959)
33. GROSS, R: Weitere Beiträge zum Mechanismus der Eosino-  
penie unter Corticosteroidwirkung  
(Einf. Kongr. Europ. Ges. Hämat. Springer  
243-6 1956)
34. GROSS, R., P. GEDIGK: in Braunsteiner, H: Physiologie  
und Physiopathologie der weißen Blutzellen  
(G. Thieme 1-66 1959)
35. HÄFNER, H: in Kranz und Heinrich: Begleitwirkungen und  
Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie  
(G. Thieme 83-105 1964)
36. HÄFNER, H., KUTSCHER, I: Komplikationen der klini-  
schen Behandlung mit Psychopharmaka  
(Ärztl. Forsch. 18:18-36 1964)
37. HARTL, W: Möglichkeiten einer immunhämatologischen  
Serodiagnostik der medikamentös-allergischen  
Agranulozytose (Morbus Schultz)  
(Dtsch. Med. Wschr. 2:81-7 1964)
38. HARTMANN, K: Ambulante medikamentöse Dauertherapie  
bei Psychosen  
(Dtsch. Med. J. 12:529-33 1961)
39. HAUS, E: Endokrines System und Blut  
(Hdb. d. ges. Haem. Bd. 2/1:181-268 Urban und  
Schwarzenberg 1957)
40. HENNEMANN, H.H: Akute, immunologisch bedingte Agranulo-  
zytosen nach Chlorpromazin  
(Med. Klin. 52:822 1957)
41. HIOB, J., H. HIPPIUS: Überempfindlichkeitserscheinungen  
der Haut durch Megaphen  
(Ärztl. Wschr. 501-4 1955)
42. HIOB, J., H. HIPPIUS: Agranulozytose nach Behandlung  
mit Phenothiazinderivaten  
(Ärztl. Wschr. 923-5 1955)

43. HIOB, J., H. HIPPIUS: Über die Behandlung von Psychosen mit dem Phenothiazinderivat "Pacatal".  
(Med. Klin. 1746 1955)
44. HIOB, J., H. HIPPIUS, K. KANIG: Über die Bedeutung "körperlicher Nebenwirkungen" bei der Pharmakotherapie der Psychosen  
(Wien. Zschr. f. Nervenheilk. u. deren Grenzgeb. XV:1-4 1958)
45. HIPPIUS, H: Humoral changes produced by Tofranil and phenothiazine compounds  
(Canad. psych. Ass. J.4, spec. Suppl:182-6 1959)
46. HIPPIUS, H: Klinische und theoretische Aspekte der Pharmakotherapie des depressiven Syndroms. I. Somatische Wirkungen des Tofranil  
(Wien. Med. Wschr. 110:260-3 1960)
47. HIPPIUS, H: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. I. Mitt: Phenothiazinderivate und verwandte Verbindungen  
(Internist 1:453-60 1960)
48. HIPPIUS, H: Klinische Indikationen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie  
(Dtsch. Med. J. 12:524-9 1961)
49. HIPPIUS, H., K. KANIG: Die Agranulozytose unter neuro-psychiatrischer Pharmakotherapie  
(Ärztl. Wschr. 501-7 1958)
50. HIPPIUS, H., K. KANIG: Humorale Veränderungen während der psychiatrischen Therapie mit N-3'-(1"-Methyl-4"-piperazinyl)-propyl-phenothiazin  
(Arzneim. Forsch. 8:745-50 1958)
51. HIPPIUS, H., K. KANIG, H. SELBACH: Humorale Veränderungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie  
(Med. Exp. 2:110-22 1960)
52. HIPPIUS, H., K. KANIG, H. SELBACH: in Kranz und Heinrich: Humorale "Nebenwirkungen" der psychiatrischen Pharmakotherapie  
(G. Thieme 71-83 1964)
53. HIPPIUS, H., H. SELBACH: Zur medikamentösen Dauertherapie bei Psychosen  
(Med. exp. 5:298-305 1961)
54. HOFF, F: Über die zentralnervöse Blutregulation  
(Fortschr. Neurol. 299-325 1936)
55. HOFF, F: Neurohumorale Regulation des Blutes  
(Münch. Kongr. Europ. Ges. Haemat. Springer 215-21 1956)

56. HOFF, F: Vegetatives Nervensystem  
(Hdb. ges. Haemat. II: 167-80  
Urban u. Schwarzenberg 1957)
57. HOIGNE, R: Arzneimittelallergien  
(Hans Huber bern und Stuttgart 1965)
58. HOLLISTER, L.E: Complications from psychotherapeutic drugs  
(New. Engl. J. Med. 164:399-400 u.  
345-7 1961)
59. JANZ, H.W: Diskussionsbeitrag in Kranz und Heinrich:  
Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie  
(G. Thieme 70 1964)
60. JÖRGENSEN, G., A. FLACH, G. VOSS: Zur Anwendung der  
Phenothiazinkörper in der Chirurgie und inneren Medizin  
(Med. Klin. 49:442 1954)
61. JOYNT, R. J., J. CLANCY: Extreme eosinophilia during  
imipramine therapy  
(Amer. J. Psych. 118:170-1 1961)
62. KANIG, K: Biochemische und pharmakologische Grundlagen  
der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie  
(Dtsch. Med. J. 12:517-24 1961)
63. KANIG, K: Pers. Mitteilung (1962)
64. KÄMMERER, H: Hdb. d. inn. Med. VI/1 "Allergische  
Krankheiten" 388-646 (1954)
65. KEWT, D.A: Thiriodazine  
(Brit. Med. J. 1:1888 1960)
66. KIRCHGRABER, D: Klinik der Nebenerscheinungen eines  
"milden" und doch wirksamen neuroleptischen  
Mittels (Melleril)  
(Schweiz. Arch. Neur. Neurochir. u. Psych.  
91:412-45 1963)
67. KOMIYA, E: Die nervöse Regulation der Blutkörperchen  
(51. J. Kongr. Europ. Ges. Haemat. 179-95 1956)
68. KOMIYA, E: Nachschub, Verteilung und Untergang der  
Leukozyten  
(Hdb. d. ges. Haemat. II: 83-97 1959)
69. KOMIYA, E: Die zentralnervöse Regulation des Blutbildes  
(G. Thieme, Stuttgart 1956)
70. KOST, A: Agranulocytosis caused by phenothiazine derivatives  
(J. Amer. Med. Ass. 170:2076 1959)
71. KOSTMANN, R: Infantile genetic agranulocytosis (Agranulocytosis infantilis hereditaria)  
(Acta paed. 45 Suppl. 105:6 1956)

72. KRANZ, H., K. HEINRICH: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie  
(G. Thieme 1964)
73. LAWRENCE, H.S: The delayed type of allergic inflammatory response  
(Amer. J. Med. 20:428 1956)
74. MAIER, C: Zur Differentialtherapie von Psychopharmaka in der inneren Medizin. In: Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen  
(hrsg. v. Fellinger, K. und H. Braunsteiner, Karger, Basel 1964)
75. MUELLER, M: Klinik der Psychopharmaka  
(Helv. Med. Acta 28:367-74 1961)
76. MUNDINGER, F., K.L. SCHOLLER: Hämatopoetische Reaktionen bei stereotaktischen Hirnoperationen  
(Fünft. Kongr. Europ. Ges. Haemat. Springer 252-5 1956)
77. von OLDERSHAUSEN, H.-F., K. WIEK: Zur Klinik der Agranulozytosen  
(Med. Klin. 59:50-5 1964)
78. de NOSQUO, N: Blood dyscrasias associated with chlorpromazine therapy  
(J. Amer. Ass. 160:287 1956)
79. PISCIOTTA, A., J. KALDAHL: Studies on agranulocytosis. IV. Effects of chlorpromazine on nucleic acids synthesis of bone marrow cells in vitro  
(Blood 20:364 1962)
80. REZNIKOFF, L: Experience with trifluoperazine in the treatment of 100 chronic anergic schizophrenic patients  
(Am. J. Psychiat. 116:1024-6 1960)
81. de RUDDER, B: Die Frühjahrseosinophilie  
(Klin. Wschr. 167-9 1934)
82. SCHULTEN, H: Granulozytopenien und Agranulozytose  
(Hdb. d. ges. Haemat. IV 236-59 1963)
83. SCHULTZ, W: Med. Klin. 18:977 1922
84. SELBACH, H: Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen Pharmakotherapie  
(Dtsch. Med. J. 12:511-7 1961)
85. SELBACH, C., H. SELBACH: Phenothiazinwirkung und somatopsychische Dynamik  
(Nervenarzt 27:145-9 1956)
86. STAHELIN, J.E., P. KIEPHOLZ: Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen Störungen  
(Schweiz. Med. Wschr. 83:581 1953)

87. STEFFEN, C., H. SCHINDLER: Bericht über die Verwendung des Antihumanglobulin-Ablenkungsversuchs für den Nachweis eines Antileukozytenantikörpers bei Agranulozytose  
(Münch. Med. Wschr. 97:469 1955)
88. STICH, W: Haematopoetisches System  
(in Kuemmerle, Senn, Rentschnir und Gossens: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, G. Thieme 1960)
89. TULLIS, J.L: Nature and identification of leukocyte antibodies  
(New. Engl. J. Med. 258:569 1958)
90. TULLIS, J.L., D.M. SURGENOR, Ph. BAUDANZA, D.F.H. WALLACH: Proc. 7<sup>th</sup> Int. Congr. soc. Haemat., Rome 88  
(New York 1958)

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. Hippius an dieser Stelle meinen ergebensten Dank für die Überlassung des Themas und für die hilfreiche Anleitung auszusprechen.



## Lebenslauf

Am 8. Juli 1937 wurde ich als Sohn des Buchhalters Johannes Büber und seiner Ehefrau Karoline, geb. Frey, in Straßburg bei Odessa geboren.

Nach der Flucht aus Rußland 1945 besuchte ich die Grundschule in Döblitz bei Wettin und die Oberschule in Wolfen bei Bitterfeld. Dort legte ich 1955 mein Abitur ab.

Im Herbstsemester 1955 wurde ich an der Humboldt-Universität Berlin immatrikuliert. Hier bestand ich nach dem Frühjahrssemester 1956 das Vorphysikum und nach dem Frühjahrssemester 1957 das Physikum.

Das Herbstsemester 1957 verbrachte ich in Dresden, wo ich an der Medizinischen Akademie "Carl Gustav Carus" studierte.

Seit dem Sommersemester 1958 studierte ich an der Freien Universität Berlin, wo ich im Oktober 1961 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen beendete.

Am 31.3.1964 erhielt ich die Bestallung als Arzt.





